

Endoscopic treatment of obesity and metabolic disorders : basic and clinical studies on the effect of the Duodenal-Jejunal bypass liner

Citation for published version (APA):

de Jonge, C. (2014). *Endoscopic treatment of obesity and metabolic disorders : basic and clinical studies on the effect of the Duodenal-Jejunal bypass liner*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20140905cj>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20140905cj](https://doi.org/10.26481/dis.20140905cj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 11

Nederlandse Samenvatting

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Overgewicht wordt wereldwijd een steeds groter probleem. Het aantal mensen met overgewicht blijft toenemen. Dit is niet alleen het geval in de westerse samenleving, maar ook in landen zoals India is het percentage mensen met overgewicht de laatste jaren enorm gestegen en lijkt deze stijging voorlopig niet af te nemen.

Extreem overgewicht wordt in medische termen (morbide) obesitas genoemd. Obesitas gaat vaak gepaard met aandoeningen zoals type 2 suikerziekte (ook wel diabetes of ouderdomssuikerziekte genoemd), hart- en vaatziekten, en vette leverziekte. Deze aandoeningen zijn geassocieerd met obesitas en worden ook wel comorbiditeiten van obesitas genoemd. Ook het voorkomen van deze ziekten is de laatste jaren enorm toegenomen. Obesitas is daarmee niet langer alleen een probleem voor de patiënt, maar daarnaast meer en meer een probleem van de samenleving. Dientengevolge is de vraag naar behandelingen voor obesitas groter dan ooit.

De eerste stap in de behandeling van obesitas is het geven van leefstijladviezen zoals: 'meer bewegen en minder eten'. Echter, wanneer het effect hiervan niet toerijkend is, kan gekozen worden voor chirurgische oplossingen.

Chirurgie voor obesitas, ook wel bariatrische chirurgie genoemd, wordt al enkele decenia toegepast. De meest bekende voorbeelden van bariatrisch chirurgie zijn de maagband en de gastric bypass. Bariatrische chirurgie kan langdurig gewichtsverlies bewerkstelligen. Daarnaast heeft het een positief effect op de aan obesitas gerelateerde comorbiditeiten zoals diabetes en hart- en vaatziekten. In sommige gevallen kan bariatrische chirurgie gepaard gaan met complicaties die nadelig zijn voor de patiënt en die bovendien leiden tot hoge kosten. Daarom wordt gezocht naar minder ingrijpende behandelingen. Denk hierbij bijvoorbeeld aan de maagballon, die voornamelijk in de jaren '90 veel werd toegepast. Belangrijk lijkt echter het uitsluiten van een gedeelte van de dunne darm in plaats van het ingrijpen op niveau van de maag. Met dit als achtergrond gedachte is de Duodenal-Jejunal Bypass Liner (afgekort DJBL) ontwikkeld en op de markt gebracht. De DJBL bestaat uit een 60 cm lange flexibele teflon koker die endoscopisch, zoals bij een kijkonderzoek van de maag, in de dunne darm wordt geplaatst. Na zes maanden tot een jaar wordt deze koker door middel van eenzelfde kijkonderzoek weer verwijderd.

In Hoofdstuk 1 worden de achtergrond van obesitas, de comorbiditeiten evenals de verschillende behandelingen beschreven. Daarnaast wordt het concept van de DJBL behandeld. Het effect van de DJBL op overgewicht, type 2 diabetes, vette leverziekte, verzadiging, darmbacteriën en ontsteking zijn onderzocht en de resultaten hiervan zijn beschreven in de verdere hoofdstukken van dit proefschrift.

DJBL behandeling leidt tot gewichtsverlies en verbetering van type 2 diabetes gepaard gaand met hormonale veranderingen

Hoofdstuk 2 is gericht op het effect van de DJBL op obesitas en type 2 diabetes. In samenwerking met het Rijnstate ziekenhuis in Arnhem en het Atrium Medisch Centrum in Heerlen is gevonden dat de behandeling met de DJBL gedurende een half jaar resulteert in gewichtsreductie en verbetering van de diabetes. Na het verwijderen van de DJBL blijft deze verbetering aanhouden. Daarnaast zijn de effecten van de DJBL sterker dan de effecten van een intensieve dieet-behandeling. Zo konden meer mensen in de DJBL-groep hun diabetes medicijnen afbouwen en waren de bloedsuikers beter in de groep die met de DJBL behandeld werd.

In Hoofdstuk 3 wordt dieper ingegaan op hormonen die een rol zouden kunnen spelen bij de verbetering van type 2 diabetes die de DJBL bewerkstelligt. Bij patiënten met diabetes is de suikerhuishouding, oftewel het glucosemetabolisme, gestoord. In het geval van type 2 diabetes is het glucosegehalte in het bloed van de patiënt verhoogd in reactie op verminderde gevoeligheid voor insuline. Insuline is een hormoon dat in de gezonde situatie zorgt voor de opname van glucose door weefsels. Zorgvuldige regulatie van de insuline uitscheiding waarborgt een lage glucosespiegel in het bloed. Wanneer insuline niet meer voldoende effectief is, ontstaat een verhoogde vraag naar insuline. Als de alvleesklier, het orgaan dat insuline produceert, niet meer kan voldoen aan deze verhoogde vraag en uitgeput raakt, leidt dat tot de hoge glucose waarden in het bloed, ook wel hyperglycemie genoemd. Deze hoge glucosewaarden in het bloed zijn slecht voor het lichaam.

In het tweede hoofdstuk is beschreven dat behandeling met de DJBL leidt tot verbetering van type 2 diabetes en een daling van het glucosegehalte in het bloed. Hormonen die hierbij een rol zouden kunnen spelen zijn: GLP-1 (voluit: glucagon-like peptide-1), glucagon en GIP (voluit: glucose-dependent insulintrophic polypeptide). Het hormoon GLP-1 stimuleert de productie van insuline. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het de gevoeligheid voor insuline in de weefsels positief beïnvloedt. Verder remt GLP-1 de afgifte van glucagon. Dit hormoon stimuleert het vrijmaken van opgeslagen glucose uit bijvoorbeeld de lever. In het geval van diabetes, waarbij er een overschot aan glucose in het bloed aanwezig is, is het ongunstig om extra glucose uit de lever vrij te maken en daarmee het glucose niveau in het bloed verder te doen toenemen. Daarom is remming van de glucagon concentratie door een verhoogd GLP-1 gunstig. Het derde genoemde hormoon, GIP, kan in patiënten met diabetes zorgen voor extra glucagon. Het onderzoek liet zien dat na plaatsing van de DJBL de waarden van GLP-1 toenamen terwijl die van glucagon en GIP daalden. Deze veranderingen zouden kunnen bijdragen aan het positieve effect van de DJBL op type 2 diabetes.

Om dieper in te gaan op hoe de DJBL gewichtsverlies bewerkstelligt, werden in Hoofdstuk 4 hormonen onderzocht die een rol spelen bij eetlust, zogenaamde verzadigings- en hongerhormonen. De meerderheid van de patiënten gaf na het plaatsen van de DJBL aan zich meer verzadigd te voelen. Daarnaast gaven alle patiënten aan minder te zijn gaan eten. In het afgenomen bloed werd na DJBL plaatsing een toename gevonden van het hormoon PYY (voluit: peptide YY), een hormoon dat in de darm aangemaakt wordt en zorgt voor een verzadigd gevoel. Dit zou deels de toename in het verzadigingsgevoel van de patiënten kunnen verklaren. Van ghreline, een hormoon dat door de maag gemaakt wordt als deze leeg is, is bekend dat het een honger gevoel kan geven. In onze patiënten zagen wij na het plaatsen van de DJBL het nuchtere ghreline omhoog gaan. Echter, na een maaltijd daalde het ghreline sterker. De waarden van leptine in het bloed, een verzadiginshormoon dat door vetcellen gemaakt wordt, nam af. Van leptine is bekend dat het verzadigende effect in patiënten met obesitas beperkt is en dat het met name interessant is als afspiegeling van de vet massa van het lichaam. CCK (voluit: cholecystokine) is net als PYY een verzadigingshormoon. De spiegels van dit hormoon daalden interessant genoeg na plaatsing van de DJBL. Kortom, patiënten behandeld met de DJBL geven aan zich meer verzadigd te voelen en minder te eten waarbij veranderingen in verzadigings hormonen mogelijk een belangrijke rol te spelen.

DJBL behandeling verbetert niet-alcoholische vette leverziekte

Hoofdstuk 5 is gericht op een andere ziekte geassocieerd met obesitas, namelijk niet-alcoholische vette leverziekte. Deze leverziekte wordt in de Engelse literatuur nonalcoholic fatty liver disease genoemd en afgekort tot NAFLD. Wanneer NAFLD zich in het stadium bevindt waarin de ziekte beperkt is tot vervetting van de lever, is het een redelijk onschuldige ziekte. Echter wanneer dit stadium niet behandeld wordt, kan de ziekte verergeren tot NASH (voluit: niet-alcoholische steatohepatitis). In dit ernstigere stadium is er naast vervetting tevens sprake van ontsteking van de lever. Dit kan uiteindelijk zo ernstig worden dat de lever niet meer voldoende zijn werk kan doen en er leverfalen ontstaat. Het is daarom van belang om NAFLD in een vroeg stadium te behandelen. In dit hoofdstuk is onderzocht of de DJBL effectief is in het behandelen van NAFLD. Hiervoor zijn in het bloed van de patiënten markers bepaald die een indicatie geven over de aanwezigheid van NAFLD. Na het starten van de DJBL behandeling werd een daling van deze markers gezien, die grotendeels stabiel bleef tot zes maanden na het verwijderen van de DJBL. Dit suggereert een mogelijke verbetering van NAFLD, waarbij misschien zelfs progressie naar NASH voorkomen zou kunnen worden.

De rol van darmbacteriën in obesitas en het effect van de DJBL op de darmflora

Verder onderzoek naar de ontwikkeling van obesitas is gerapporteerd in Hoofdstuk 6. Sinds enkele jaren wordt gedacht dat de samenstelling van darmbacteriën een rol speelt bij het ontstaan van obesitas. De bacteriële samenstelling in ontlasting van slanke personen is in deze studie vergeleken met de bacteriële samenstelling van de ontlasting van mensen met obesitas. De twee belangrijkste bacterie populaties in de menselijke darm zijn de Bacteroideten en de Firmicuten. Gevonden werd dat bij mensen met overgewicht de verhouding tussen deze populaties verstoord is, ten voordele van de Firmicuten. Deze bacteriën worden verantwoordelijk geacht voor het effectiever vrijmaken van energie uit voedsel. Bovendien werd een relatie gevonden tussen de mate van overgewicht, uitgedrukt in kg/m^2 oftewel BMI, en de verhouding van de genoemde darmbacterie typen. Dit komt overeen met eerder proefdier en humaan onderzoek. Daarnaast werd er bij de obese mensen frequenter calprotectine in de ontlasting gevonden. Het eiwit calprotectine komt bij ontsteking vrij uit witte bloedcellen. Aanwezigheid van dit eiwit in de ontlasting kan duiden op ontsteking van de darm. Ook in het bloed van de obese mensen werd verhoogde ontstekings activiteit gevonden. Hiervoor werd de marker CRP (voluit: C-reactief proteïne) bepaald, een eiwit dat aanwezig is in het bloed als er in het lichaam sprake is van ontsteking. Kortom, de veranderde bacteriële samenstelling in mensen met obesitas lijkt samen te hangen met ontsteking in de darm en mogelijk verder in het lichaam. Dit suggereert dat de veranderde samenstelling van de darmbacteriën een ontstekingsbevorderend effect zou kunnen hebben. Gedacht wordt dat deze ontsteking, die in mensen met overgewicht laaggradig is, een belangrijke rol speelt in het ontstaan van de aan obesitas gerelateerde ziekten zoals type 2 diabetes en NAFLD. Belangrijk is dan ook te onderzoeken hoe de samenstelling van de darmbacteriën op een gunstige manier beïnvloed kan worden. Daarom is de laatste jaren wereldwijd veel onderzoek gedaan naar de mogelijke toepassing van pre- en probiotica of zelfs antibiotica in de strijd tegen obesitas en zijn comorbiditeiten.

In Hoofdstuk 7 is onderzocht of de DJBL leidt tot verbeteringen in de microbiota samenstelling van mensen met overgewicht. Gewichtsverlies en verbetering van type 2 diabetes gingen gepaard met veranderingen in de darmflora die bepaald werd in de ontlasting. Typen bacteriën die normaal gesproken voornamelijk in de dunne darm voorkomen werden na implantatie van de DJBL in grotere hoeveelheid teruggevonden in de ontlasting (welke met name de microbiota samenstelling in de dikke darm weerspiegelt). Een verklaring voor deze verschuiving zou kunnen zijn dat door de DJBL vertering van voedsel pas later in de darm van start kan gaan, immers verteringssappen zijn gedurende de eerste 60 cm van de dunnen darm gescheiden van het te verteren voedsel. Daarnaast werd een toename gezien van bacteriën uit een groep die doorgaans als gezondheid bevorderend worden beschouwd, te weten de Lactobacilli die we kennen van de zuivelproducten Activia en Yakult. Na explantatie van de DJBL bleven de gunstige

effecten met betrekking tot gewicht en glucoseregulatie nog aanhouden, echter de microbiota samenstelling leek terug te gaan naar de oorspronkelijke samenstelling. Hierdoor ligt de verklaring voor de blijvend positieve effecten na verwijderen van de DJBL mogelijk niet bij de microbiota, maar worden deze gehandhaafd door andere nog onbekende mechanismen. Echter, deze laatste tests na uithalen van de DJBL zijn slechts uitgevoerd in een kleine groep mensen, waardoor verder onderzoek van meerwaarde zal zijn om hier met zekerheid iets over te kunnen zeggen.

Het effect van de DJBL op ontsteking

Al eerder kwam naar voren dat obesitas gepaard gaat met laaggradige ontsteking en dat juist deze minimale ontstekingsactiviteit een rol lijkt te spelen bij de aan obesitas gerelateerde comorbiditeiten zoals type 2 diabetes en NAFLD. Gezien het gunstige effect van DJBL behandeling op deze ziekten, zou een afname van de laaggradige ontsteking bij onze met de DJBL behandelde patiënten in de lijn der verwachting liggen. Om dit te onderzoeken zijn in Hoofdstuk 8 bloedmonsters afgenomen vooraf en op verschillende momenten tijdens de DJBL behandeling. Hierin zijn parameters bepaald die een indruk geven van de ontstekings status. Het al eerder genoemde CRP, een veel gebruikte klinische marker, werd bepaald. Daarnaast werden een tweetal cytokines bepaald, tumor necrosis factor alfa, ook wel TNF- α genoemd, en interleukine 6 (afgekort: IL-6). Cytokines zijn signaalstoffen van ons afweersysteem waarbij hogere waarden correleren met een hogere ontstekings activiteit. Tot slot werd MPO (voluit: myeloperoxidase), een ontstekingsmediator die in eerder onderzoek gerelateerd bleek aan de aanwezigheid van NASH, bepaald. Na implantatie van de DJBL werd een kortdurende stijging van de ontstekingsparameters in het bloed gezien. Dit kan het gevolg zijn van afgenomen voedselinname. Ook bij patiënten met anorexia wordt frequent een toegenomen ontstekingsactiviteit waargenomen. Een andere verklaring kan de reactie zijn op het 'vreemde lichaam', de DJBL. Zes maanden na inbrengen van de DJBL waren de ontstekingswaarden in het bloed vergelijkbaar met de waarden die vooraf aan DJBL plaatsing gevonden waren. Het is dus goed mogelijk dat langere behandeling met de DJBL een afname van de ontstekingsparameters zal laten zien.

Toekomstperspectief en conclusie

In Hoofdstuk 9 staan de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift beschreven evenals het toekomstperspectief. Op niet al te lange termijn zullen resultaten beschikbaar komen over een langere behandelduur met de DJBL. Daarnaast zal inzicht verkregen worden in de mogelijkheid tot herimplantatie, dus het meermaals achter elkaar behandelen van een patiënt met de DJBL. Inmiddels is gebleken dat het niet langer nodig is om de procedure

onder algehele narcose uit te voeren, zoals in de meeste van de door ons bestudeerde patiënten wel gebeurde, waarmee de risico's van narcose tot de verleden tijd behoren.

Interessant zou het zijn om verder onderzoek te verrichten naar het effect van DJBL behandeling op andere aan obesitas gerelateerde ziekten zoals diabetische oogziekte, slaap apneu syndroom en aderverkalking. Eveneens lijkt het van meerwaarde om de effecten van de DJBL te bestuderen in grotere groepen patiënten en onderzoek te verrichten waarin verschillende behandelstrategieën met elkaar vergeleken worden, zoals leefstijladviezen, medicamenteuze therapieën en bariatrische technieken.

Op basis van de in dit proefschrift beschreven resultaten en de actueel beschikbare literatuur, wordt geconcludeerd dat DJBL behandeling een plaats verdient tussen de conservatieve leefstijladviezen en invasieve bariatrische chirurgie, omdat het een veilige en effectieve methode is in de strijd tegen obesitas en zijn comorbiditeiten.